



PCT/FR 00/02079

REC'D 08 SEP 2000

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

FR 00/02079

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 25 JUIL 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCKS

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis. rue de Saint Petersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réserve à l'INPI

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

cerfa

N° 55-1328

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

DATE DE REMISE DES PIÈCES 19 JUIL. 1999 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 9909488 DEPARTEMENT DE DÉPÔT LY DATE DE DÉPÔT 19 JUIL 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET GERMAIN & MAUREAU BP 6153 69466 LYON CEDEX 06	
2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen		demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n° n°du pouvoir permanent références du correspondant téléphone DoG/MK/B05B3428 04 72 69 84 30	
Etablissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non			
Titre de l'invention (200 caractères maximum) DISPOSITIF D'ANALYSE AVEC UNE BIOPUCE			
3 DEMANDEUR (S) n° SIREN		code APE-NAF	
Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination BIO MERIEUX		Forme juridique SA	
Nationalité (s) Française Adresse (s) complète (s)		Pays	
Chemin de l'Orme 69280 MARCY L'ETOILE		FRANCE	
En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/>			
4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée			
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission			
6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE pays d'origine <input type="checkbox"/> numéro <input type="checkbox"/> date de dépôt <input type="checkbox"/> nature de la demande			
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°		date n° date	
8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) Dominique GUERRE CPI 921104		SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE A L'INPI D GIRAUD	

La présente invention concerne un dispositif d'analyse d'au moins un analyte, comprenant un contenant et une biopuce, cette dernière étant fixée au contenant 5 par un moyen de fixation approprié.

Par "biopuce", et par référence à la Figure 1, on entend tout composant comprenant, de manière connue en soi, un support 9, notamment de forme polyédrique, par exemple parallélépipédique. Ce support 9 comporte, 10 premièrement une face active 3 comprenant une surface active 31 sur laquelle sont distribués et attachés une multiplicité de ligands 4 mis en jeu pour l'analyse, et, éventuellement, selon le procédé de détection mis en oeuvre, une zone périphérique 32 exempte de ligands, 15 deuxièmement au moins une face opposée 6 à la face active, par exemple parallèle à la face active, et une bande transversale 7 et périphérique, ou tranche, reliant les faces active 3 et opposée 6, comportant par exemple plusieurs chants 71 à 74 dans le cas d'une forme 20 parallélépipédique.

Avantageusement, la surface de la surface active est inférieure à 100 mm², par exemple inférieure à 65 mm², et préférentiellement inférieure à 30 mm². L'épaisseur du support, par exemple largeur de la bande transversale 7, 25 est inférieure à 5 mm, avantageusement à 1 mm. Dans certains cas, le support de la biopuce a la forme d'une galette cylindrique, auquel cas la bande transversale ne comporte aucune arête.

Préférentiellement, la surface active représente 30 au moins 75 % de la surface de la face active.

Les ligands peuvent être fixés de différentes manières, notamment par adsorption ou covalence comme par 35 exemple la synthèse in situ par les techniques de photolithographie ou par un système piézo-électrique, par dépôt capillaire de ligands préformés. A titre d'illustration, des exemples de ces biopuces sont donnés

dans les publications de G. Ramsay, *Nature Biotechnology*, 16, p40-44, 1998; F. Ginot, *Human Mutation*, 10, p1-10, 1997 ; J. Cheng et al, *Molecular diagnosis*, 1(3), p183-200, 1996 ; T. Livache et al, *Nucleic Acids Research*, 5 22(15), p2915-2921, 1994 ; J. Cheng et al, *Nature Biotechnology*, 16, p541-546, 1998, ou dans les brevets US ~~4981783 (Augenlicht), US 5700637 (Southern), US 5445934 (Fodor), US 5744305 (Fodor), US 5807522 (Brown)~~.

L'état de la technique est constitué par le 10 document WO95/33846, qui décrit un consommable pour l'analyse biologique, dans lequel une biopuce est fixée sur un support plastique. Cette biopuce de forme parallélépipédique comprend sur sa face active un grand nombre, généralement plusieurs milliers jusqu'à plusieurs 15 centaines de milliers, d'oligonucléotides positionnés à des endroits prédéterminés. Plusieurs moyens de fixation de la biopuce sont décrits, aussi bien par collage que par scellage. Mais dans tous les cas une partie de la face active de la biopuce, où se trouvent les oligonucléotides, 20 est utilisée pour la fixation sur le plastique. Dans ce cas, la place affectée sur la face active à la fixation de la biopuce sur le consommable n'est pas disponible pour y greffer des oligonucléotides.

Deux contraintes se posent pour l'application 25 industrielle de ces biopuces. D'une part, la volonté de réduire les coûts de production de ces biopuces implique une réduction de la taille de ces dernières, avec comme conséquence indirecte une réduction de la taille du consommable, ce qui diminue d'autant les coûts du 30 dispositif. D'autre part, le souhait de réaliser avec une même biopuce plusieurs analyses simultanées (comme la détection d'un panel d'agents pathogènes dans un échantillon biologique, ou la détection de l'effet d'une 35 molécule sur l'expression d'une multitude d'ARN messagers pour identifier la voie métabolique sur laquelle agit cette molécule) conduit à une augmentation du nombre de

ligands sur la surface de la biopuce. Ainsi, la logique industrielle conduit à mettre un maximum de ligands sur un minimum de surface.

La technique décrite dans la demande WO95/33846 5 présente donc l'inconvénient majeur d'utiliser une partie de la face active de la biopuce pour sa fixation sur un consommable, ce qui n'est pas compatible avec les contraintes industrielles décrites ci-dessus.

La présente invention résout le problème posé, en 10 proposant de manière générale un moyen de fixation qui relie au contenant la bande transversale ou tranche du support de la biopuce, de part et d'autre de la face active, pratiquement à l'exclusion de toute autre partie, face ou surface de ladite biopuce, en particulier en 15 découvrant pratiquement en totalité, sinon complètement, la face active de la biopuce.

Selon la présente invention, deux cas de figure doivent être envisagés, selon que, en fonction du procédé de détection des ligands, la surface active se confond 20 avec la surface complète de la face active, ou qu'une zone périphérique, exempte de ligands, entoure la surface active, et s'étend en largeur entre ladite surface active et le bord de la face active.

Dans le premier cas, le moyen de fixation découvre 25 pratiquement en totalité, sinon complètement la surface active.

Dans le second cas, le moyen de fixation découvre également, pratiquement en totalité, sinon complètement la zone périphérique de la face active.

30 Un certain nombre de termes utilisés dans la présente invention est explicité ci-dessous.

Par "dispositif d'analyse", on entend tout appareil permettant l'analyse d'un ou plusieurs échantillons liquides ou gazeux différents, dans lequel on 35 cherche à identifier et/ou quantifier un ou plusieurs analytes selon tous processus simples ou complexes

d'analyse, mettant en jeu un ou plusieurs réactifs différents selon la nature chimique, physique ou biologique du ou des analytes recherchés. Les principes techniques définis ci-après ne sont pas limités à un analyte particulier, la seule condition requise étant que l'analyte soit distribué dans l'échantillon à analyser, en suspension ou en solution. En particulier, le processus d'analyse mis en oeuvre peut être effectué, sous forme homogène ou hétérogène ou mixte. Un exemple d'application des techniques d'analyse concerne les immunoessais, quelque soit leur format, par analyse directe ou par compétition. Un autre exemple d'application concerne la détection et/ou la quantification d'acides nucléiques, comprenant l'ensemble des opérations nécessaires à cette détection et/ou cette quantification à partir d'un prélèvement quelconque contenant les acides nucléiques cibles. Parmi ces différentes opérations, on peut citer la lyse, la fluidification, la concentration, les étapes d'amplification enzymatique des acides nucléiques, les étapes de détection incorporant une étape d'hybridation. La demande de brevet WO 97/02357, dont le contenu de la description est incorporé dans la présente demande explicitent différentes étapes nécessaires dans le cas d'analyse d'acides nucléiques.

Par "ligand" on entend toute espèce biologique ou chimique susceptible de réagir spécifiquement avec un récepteur présent sur l'analyte. A titre d'exemple de ligand on peut citer un antigène, un fragment d'antigène, un peptide, un anticorps, un fragment d'anticorps, un haptène, un acide nucléique, un fragment d'acide nucléique, un polynucléotide, une hormone, une vitamine, un sucre, un polysaccharide, un chélateur, une drogue, un cofacteur, une molécule chimique capable de se lier par covalence ou par adsorption. Avantageusement les ligands fixés sur la biopuce sont des acides nucléiques et préférentiellement des oligonucléotides, et sont fixés sur

la biopuce par couplage covalent. Dans un mode préférentiel de réalisation, au moins 400 séquences différentes d'oligonucléotides et préférentiellement au moins 1000 sont fixées par cm² du support solide de la 5 biopuce.

Le support solide doit être adapté à la fixation des ligands. Des matériaux naturels ou de synthèse, modifiés ou non chimiquement, peuvent être utilisés comme support solide, notamment des polymères tels que 10 polychlorures de vinyle, polyéthylènes, polystyrènes, polyacrylates, polyamides, ou des copolymères à base de monomères du type styrène, esters d'acides carboxyliques insaturés, chlorure de vinylidène, diènes ou composés présentant des fonctions nitrile (comme l'acrylonitrile) ; 15 des matériaux inorganiques tels que la silice, le quartz, des verres, des céramiques ; des dérivés métalliques. En particulier, le support solide est réalisé en matériau non poreux. Dans un mode particulier de réalisation, le support solide est réalisé dans un matériau transparent à 20 la lumière et notamment le verre ou dérivés.

Le «contenant» est défini comme la pièce ou l'ensemble de pièces permettant de mettre en oeuvre l'analyse, et sur lequel est fixé la biopuce, le contenant et ladite biopuce délimitant au moins un compartiment réactionnel. Notamment, ce contenant permet l'introduction d'un fluide et notamment du liquide dans lequel se trouvent le ou les analytes à analyser, et de délimiter au moins un compartiment réactionnel pour favoriser la réaction entre les ligands et le ou les analytes. 25

30 Selon une variante de l'invention, le moyen de fixation assure l'étanchéité du compartiment réactionnel, par rapport à l'extérieur.

préférentiellement, la surface active est tournée
vers l'intérieur du contenant pour permettre le contact 35 entre le milieu liquide dont on veut analyser le contenu,

et les ligands fixés sur cette surface active, et la face opposée est tournée vers l'extérieur du contenant.

A titre d'exemple, ce contenant est un consommable à usage unique tel que décrit dans les demandes de brevet 5 WO 95/33846, WO 97/02357, WO 97/27324. Mais il peut aussi être réutilisé. Le contenu de la description de ces demandes de brevet précitées est considéré comme incorporé dans la description de la présente invention. Dans un mode préférentiel de réalisation selon l'invention, le 10 contenant est dans un matériau plastique tel que le polypropylène ou le polystyrène et il est obtenu par moulage. Selon une variante de l'invention, un traitement de surface pourra être réalisé sur le contenant, notamment si le contenant est réalisé en polyoléfine, et en 15 particulier si le contenant est réalisé en polypropylène pour augmenter l'adhérence de l'adhésif sur le contenant. Ce traitement de surface peut être un traitement Corona, un flammage, un nettoyage des surfaces comme un dégraissage, une attaque chimique de surface.

20 Pour fixer la biopuce sur un contenant, il est nécessaire de prévoir sur le contenant une partie susceptible de recevoir la biopuce. Cette zone de réception est définie comme étant la fenêtre du contenant. En particulier, cette fenêtre a un profil transversal 25 sensiblement identique à celui du support de la biopuce, avec une dimension légèrement plus importante. Par légèrement plus importante, on entend un interstice entre la bande transversale de la biopuce et la bordure de la fenêtre du contenant, compris entre 2 mm et 0,05 mm, 30 avantageusement compris entre 0,5 mm et 0,05 mm et préférentiellement compris entre 0,2 mm et 0,1 mm.

Cet interstice a en particulier une valeur régulière le long de la bordure transversale du support de la biopuce, relativement faible pour permettre la 35 rétention par capillarité de l'adhésif à l'état liquide, aussi longtemps que ce dernier n'est pas polymérisé.

Par "fixation", on entend toute solution ou moyen permettant toute liaison permanente entre la biopuce et le contenant, respectant la définition précitée. A titre d'exemple, on peut citer la soudure par laser, la soudure par ultrasons, la soudure par microplasmas, la soudure par induction, la soudure à haute fréquence, la soudure ~~anodique, le collage, l'adhérence moléculaire, le~~ sertissage à chaud, le blocage mécanique par clipsage, serrage par un système de butée, par liaison souple c'est à dire déformable comme avec un joint caoutchouc.

Avantageusement, la fixation est réalisée par collage, comme par exemple avec des adhésifs multicomposants tels que une colle dentaire, une colle à base de polymère dissous dans un solvant (polystyrène dissous dans le xylène par exemple), des colles polyuréthane, des colles époxy, des colles instantanées comme les colles cyanoacrylates, les colles UV c'est à dire les colles qui polymérisent sous l'action d'un rayonnement ultraviolet. Des colles de ce type sont vendues par la société DYMAX (Torrington CT, USA) sous la référence 128-M ou la référence 1-20-270 ou 1-20-280, ou par la société EPOTECNY (Vélizy, France) sous la référence NOA 63, NOA 68, NOA 72, NEA 121 ou par la société LOCTITE (Dublin, Irlande) sous la référence 3011, 3301, 3311, 3104 ou 3105. Préférentiellement, la fixation est réalisée avec un adhésif polymérisable par rayonnement ultraviolet, comme la colle Dymax 1-20-280.

Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, le moyen de fixation s'étend selon la totalité de la bande transversale de la biopuce. Selon une variante de l'invention, et notamment dans le cas où le support de la biopuce est un parallélépipède à base rectangulaire ou carrée, et où la fixation s'effectue par collage, le joint d'adhésif recouvre les quatre chants et les quatre angles droits. Dans un mode préférentiel de réalisation de l'invention où la fixation s'effectue par

collage, le contenant présente une structure particulière au niveau de la zone de liaison entre la bande transversale de la biopuce et la fenêtre du contenant, comme par exemple une forme en biseau pour permettre à un 5 éventuel excès d'adhésif de se positionner sur la partie du contenant. Un méplat peut aussi être présent sur le contenant pour éliminer cet éventuel excès d'adhésif, comme cela sera explicité sur les figures. Ce moyen permet le stockage d'un surplus d'adhésif sans débordement sur la 10 zone périphérique de la biopuce.

Toujours dans ce mode de réalisation par collage, et dans le but d'améliorer la résistance mécanique du joint d'adhésif, une concavité peut être ménagée sur tout ou partie du pourtour de la fenêtre du contenant, comme 15 par exemple une rainure ou un canal. L'adhésif en polymérisant à l'intérieur d'au moins une partie de la concavité améliore la fixation entre le contenant et la biopuce.

Dans un autre mode particulier de réalisation de 20 l'invention, le moyen de fixation relie deux zones opposées de la bande transversale de la biopuce. Dans ce cas, le long de la bande transversale, le moyen de fixation est discontinu entre la biopuce et le contenant.

Selon une autre variante, le moyen de fixation 25 relie quatre zones de la bande transversale de la biopuce, les quatre zones étant réparties de manière sensiblement symétrique pour augmenter la rigidité et donc la tenue mécanique du dispositif d'analyse.

Selon une autre variante de l'invention, le moyen 30 de fixation comprend des moyens flexibles au niveau de la fenêtre du contenant, et exercent une pression sur la bande transversale de la biopuce pour faciliter le positionnement de ladite biopuce. Par exemple, une fenêtre avec une géométrie particulière est réalisée sur le 35 contenant lors de son injection avec une matière plastique. Ces moyens flexibles sont conçus pour recevoir

la biopuce et la maintenir en place. Ces moyens doivent être suffisamment souples pour permettre l'insertion de la biopuce, avec une force modérée, mais suffisamment rigides pour permettre une bonne répétabilité d'insertion sans pour autant être cassants.

Ces moyens ont pour fonction de fixer la biopuce ou de la maintenir en place, avant de réaliser la fixation définitive. A titre d'exemple, ces moyens maintiennent la biopuce en place, grâce à la pression exercée sur les 10 quatre chants de la biopuce de forme parallélépipédique de base carrée, le temps de placer un cordon de colle de type UV. Une fois la polymérisation effectuée, la fixation de la biopuce sur le contenant est achevée.

Selon une variante de l'invention, les moyens 15 flexibles sont constitués de deux parties solidaires entre elles, à savoir une première partie ou intermédiaire, inclinée par rapport à la face opposée de la biopuce et une deuxième partie ou terminale, perpendiculaire à ladite face opposée et qui vient presser la bande transversale de 20 la biopuce.

Selon une autre variante de l'invention, les moyens flexibles comprennent des griffes de section sensiblement triangulaire. Ces griffes exercent une pression sur la bande transversale ou tranche de la 25 biopuce.

Selon une variante de l'invention, le support de la biopuce est constitué d'une matière transparente à la lumière, comme par exemple le verre ou les dérivés du verre. Cette variante est particulièrement intéressante 30 pour une lecture optique de la réaction d'analyse, comme par exemple une lecture de fluorescence à travers le verre.

Avec la solution de fixation de la présente invention, la surface active de la biopuce où sont fixés 35 les ligands peut débuter au plus proche de la bordure du support. La paroi du contenant peut bloquer une partie de

la lumière émise lors de la révélation. Cette limitation a deux conséquences : réduire localement la résolution spatiale de la biopuce et réduire localement l'intensité collectée, donc réduire localement la sensibilité de la 5 dynamique de détection. Il existe donc une marge m à respecter, appartenant à la zone périphérique 32, qui est la distance entre le bord du biopuce et la surface active où sont greffés les ligands. Le calcul de cette marge est relié à l'ouverture numérique de l'optique, à l'épaisseur 10 et à l'indice du verre de la biopuce. Si on désigne par ON l'ouverture numérique de l'optique, par n l'indice de réfraction du verre, et par e l'épaisseur du verre, la marge optique m est égale à $e \cdot tg [\arcsin (ON/n)]$. A titre 15 d'exemple, pour une épaisseur de verre de 0,7 mm et un indice de 1,46, la marge m varie entre 255 et 548 μm , pour des optiques dont l'ouverture numérique est comprise entre 0,5 et 9.

Dans le cas le plus défavorable, pour une biopuce dont la face active est carrée et de surface 25 mm^2 , la 20 surface de la zone périphérique 31 peut être réduite jusqu'à 9,9 % de la surface de la face active 3 ; alors qu'antérieurement à l'invention, avec un moyen de fixation traditionnel, cette même surface peut représenter jusqu'à 80 % de la surface de la face active 3.

25 Les ligands 4 peuvent être répartis sur au moins 75 % de la surface de la face active de la biopuce, et avantageusement à des positions prédéterminées. Il est clair que cette marge, dans le cas de la présente invention, est minime, car le moyen de fixation selon la 30 présente invention découvre pratiquement la totalité de la zone périphérique, et sur la face active et sur la face opposée.

L'invention concerne également un procédé de 35 fixation d'une biopuce à un contenant, pour réaliser un dispositif d'analyse, caractérisé par le fait que l'on maintient la biopuce en regard du contenant, que l'on

répartit un joint d'adhésif liquide entre la bande transversale de la biopuce et le contenant, et que l'on polymérisé l'adhésif par rayonnement ultraviolet.

Dans un mode de réalisation particulier de 5 l'invention, on dispose la biopuce par rapport au contenant, pour mettre en regard la bande transversale de la biopuce et l'encadrement de la fenêtre du contenant, et permettre la fixation.

Avantageusement, l'on dispose de deux moyens de 10 positionnement, un pour la biopuce et un pour le contenant.

Ces moyens de positionnement peuvent être constitués par un bloc, par exemple métallique sur lequel repose le contenant. Dans un mode de réalisation 15 particulier de l'invention, un moyen pour maintenir le contenant et/ou la biopuce en place consiste à appliquer une dépression à l'aide d'au moins un orifice placé sur le bloc. Un moyen de positionnement de la biopuce peut être constitué par un support, par exemple cylindrique, sur 20 lequel repose la biopuce et ayant au moins un orifice débouchant sur la surface en contact avec la biopuce, pour appliquer une dépression pour le maintien de cette dernière. Les mouvements de ces moyens de positionnement peuvent être contrôlés par un robot selon les 3 axes 25 x,y,z. Une précision de positionnement de l'ordre de $\pm 0,2$ mm peut être facilement atteinte, dans la mesure où les références de positionnement sont repérables en mode automatique, soit par vision artificielle, soit mécaniquement. Dans le cas d'une lecture optique, comme 30 par exemple, une lecture par fluorescence avec une caméra CCD ou un laser, la planéité de la surface active est importante, comme par exemple, avec une tolérance de 50 micromètres sur la diagonale pour ne pas fausser la mise 35 au point du système optique. La présente invention résout ce problème, notamment dans le cas de la fixation par un joint d'adhésif, puisque ledit joint permet de compenser

ou absorber les imperfections sur la surface, aussi bien sur la bande transversale ou tranche de la biopuce que sur l'encadrement de la fenêtre du contenant. Dans un mode de réalisation où le support de la biopuce est en verre ou 5 dérivé, et où ladite biopuce est obtenue à partir d'une plaque qui est découpée comme décrit dans le brevet WO95/33846, ou par d'autres techniques comme la scie diamantée, le jet d'eau ou le découpage laser, le mode de fixation par dépose d'un joint de colle entre la biopuce 10 et la fenêtre du contenant est particulièrement adapté. De la même manière, cette technique permet de diminuer les contraintes d'état de surface sur le moule, dans le cas où le contenant est obtenu par moulage d'une matière plastique technique.

15 Le rayonnement ultraviolet est appliqué au niveau du joint d'adhésif, en illuminant au moins une des faces du dispositif d'analyse. Dans un premier mode de réalisation, dans le cas où le contenant est en une partie, comme par exemple un consommable de type carte tel 20 que décrit dans la demande de brevet de la Demanderesse FR 2 749 663, une fenêtre est prévue sur le contenant pour la mise en place de la biopuce. Après mise en place de la biopuce en regard de la fenêtre du contenant, dépose du joint de colle, la polymérisation est effectuée en une 25 étape de 10 à 40 secondes.

Dans un deuxième mode de réalisation, où le contenant est en deux parties, la polymérisation du joint de colle est effectuée en deux étapes. Après mise en place du contenant et de la biopuce par les moyens de 30 positionnement, une première étape consiste à prépolymériser le point de colle par irradiation UV pendant un temps court, compris entre 2 et 30 secondes, et avantagieusement compris entre 5 et 15 secondes. Dans une deuxième étape, la colle est polymérisée par irradiation 35 UV de l'autre coté, dans un temps compris entre 5 et 40 secondes, et avantagieusement entre 15 et 30 secondes. Ces

temps varient en fonction de la nature de la colle et de la puissance de la lampe d'irradiation et sont déterminés par l'homme du métier. Un temps court de polymérisation doit être recherché pour augmenter la cadence du procédé 5 de fabrication.

Pour protéger les ligands sur la face active, ~~contre l'effet du rayonnement ultraviolet qui peut~~ dégrader des molécules biologiques ou chimiques, on positionne un cache entre la biopuce et le rayonnement 10 ultraviolet. Dans une variante de l'invention, le moyen de positionnement de la biopuce fait office de cache. Dans un autre variante de l'invention, un doigt réglable en hauteur permet de protéger la face active de la biopuce.

Les figures et exemples ci-dessous sont donnés à 15 titre d'exemple explicatif et n'ont aucun caractère limitatif. Ils permettront de mieux comprendre l'invention. Pour des raisons de clarté du dessin, les différents éléments des dessins ne sont pas représentés à l'échelle.

20 Dans le dessin annexé :

- comme dit plus haut, et déjà décrit, la figure 1 représente en perspective et de manière schématique, une biopuce telle que considérée par la présente invention ;

25 - La figure 2 représente schématiquement une vue partielle en coupe d'un dispositif d'analyse selon un mode de réalisation de la présente invention ;

- la figure 3 représente schématiquement une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, selon un mode particulier de réalisation de la 30 présente invention ;

- la figure 4 représente schématiquement une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, selon un autre mode particulier de réalisation de la présente invention ;

- la figure 5 représente une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, avec des moyens flexibles en deux parties ;

5 - la figure 6 représente une vue en coupe de la zone de fixation d'une biopuce sur un contenant, avec des moyens flexibles en forme de griffe ;

- la figure 7 représente une vue selon F du dessus de la griffe représentée à la figure 6 ;

10 - la figure 8 représente une partie de la fenêtre du contenant, avec un moyen pour le stockage du surplus de colle en forme de rainure ;

15 - les figures 9 à 11 représentent respectivement une première étape, une deuxième étape et une troisième étape du procédé de fixation de la biopuce sur un contenant, selon un mode particulier de réalisation de la présente invention ;

- la figure 12 représente schématiquement une partie du banc de test pour le collage ;

20 - la figure 13 représente schématiquement le banc de test pour les essais de résistance mécanique et d'étanchéité.

La figure 2 montre une vue partielle en coupe d'un dispositif d'analyse 1 dans lequel une biopuce 2 est fixée sur un contenant 8, par l'intermédiaire d'un moyen de fixation 5. Ce moyen de fixation, représenté sur la figure 2 par un joint de colle, n'empêche ni sur la face active 3, où sont présents des ligands, ni sur la face opposée 6. Pour ce faire, le joint de colle est présent entre la 30 bande transversale 7 ou tranche de la biopuce, ou plus précisément de son support, et l'encadrement de la fenêtre

81 du contenant 8. Dans ce mode de réalisation, la surface active 31 de la biopuce est tournée vers l'intérieur du contenant, et la face opposée vers l'extérieur. Un 35 liquide, contenant des analytes, et non représenté sur la figure peut ainsi interagir avec les ligands 4 dans le

compartiment réactionnel 10. Le joint de colle assure l'étanchéité du compartiment 10 par rapport à l'extérieur, sur cette partie du contenant. Le dispositif d'analyse est représenté de manière schématique, mais il est bien entendu que l'homme du métier pourra faire varier les différents éléments dudit dispositif en fonction de la ou des analyses à effectuer, sans pour autant sortir du cadre de l'invention. Parmi ces éléments non représentés, on peut citer : le système d'introduction et/ou de sortie de l'échantillon ainsi que d'éventuels réactifs nécessaires à l'analyse ; un ensemble de canaux pour orienter le liquide ; des systèmes de vannes qui permettent de contrôler le mouvement de l'échantillon liquide introduit ; des moyens de déplacement de liquide ; des moyens de contrôle de la température ; des zones de stockage de réactifs. De nombreuses descriptions de vannes existent dans l'art antérieur, et en particulier les vannes décrites dans la demande de brevet déposée par la demanderesse en date du 8 Septembre 1998 sous le numéro de dépôt FR-98/11383. Les systèmes de déplacement de fluide comme des systèmes de pompage peuvent être incorporés à l'intérieur ou à l'extérieur du dispositif, comme par exemple des pompes à diaphragme (US 5277556), des pompes péristaltiques piézo-électriques (US 5126022), des systèmes de transport par ferrofluides, des pompes électrohydrodynamiques (Richter et al., Sensors and Actuators, 29, p159-165, 1991)

Bien entendu, un canal ou plusieurs canaux permettent d'amener le liquide dans le compartiment réactionnel 10. Ces canaux associés peuvent être intégrés au dispositif d'analyse 1, et permettre l'envoi du liquide vers d'autres zones du contenant ou vers d'autres contenants, où d'autres traitements et/ou réactions pourront être opérés. De la même manière, une ou plusieurs biopuces 2 peuvent être fixées sur le même contenant 8 dans le cas d'analyse multiple.

Les figures 3 et 4 présentent une vue en coupe de la fixation de la biopuce 3 dans la fenêtre 81 du contenant 2, selon un mode particulier et préférentiel de fixation selon l'invention, dans lequel un moyen 14 pour 5 éliminer un éventuel surplus de colle est représenté. Dans la figure 3, ce moyen 14 a une forme biseautée au niveau de la fenêtre 81 du contenant. L'angle représenté est de 45°, mais d'autres angles sont utilisables pour peu que la colle puisse remonter le long de cette pente. La figure 4 10 représente une variante du mode de fixation représenté à la figure 2, dans lequel un méplat est ajouté entre la biopuce et la forme biseautée.

Sur ces schémas, l'encadrement de la fenêtre 81 présente une tranche parallèle à la bande transversale 7 15 de la biopuce 6. Cette configuration présente deux avantages : amélioration de la résistance mécanique de la fenêtre et augmentation de la surface de contact pour la colle sur le contenant 8, ce qui améliore la fixation.

Les figures 5 à 6 représentent un autre mode de 20 réalisation de la présente invention, par des vues en coupe de la zone de fixation de la biopuce 2 sur le contenant 8, avec l'ajout de moyens flexibles 12 favorisant le maintien de la biopuce. Sur la figure 5, ces moyens flexibles 12 sont en deux parties. Une première 25 partie 121 est inclinée par rapport à la face opposée 6 de la biopuce et une partie terminale 122 sensiblement perpendiculaire à ladite face opposée et donc, dans le cas du schéma, parallèle à la bande transversale 7 de la biopuce. Cette partie terminale vient en appui contre un 30 chant de la biopuce pour faciliter le maintien et ou le positionnement de la biopuce. Sur la figure 5, un moyen de fixation représenté par un joint de colle 35 assure 35 l'étanchéité de la fixation, mais il est possible de maintenir la biopuce par la seule pression des moyens flexibles 12. Pour maintenir la biopuce 2 en place, il est bien entendu que les forces de pression appliquées sur la

biopuce par ces moyens 12 s'annulent, et l'homme du métier définira le nombre et le positionnement de ces moyens sur la fenêtre 81 du contenant pour respecter cette contrainte. Dans le cas d'une biopuce de forme 5 parallélépipédique carrée, un ou deux moyens 12 en vis-à-vis des deux cotés respectivement sont adaptés.

L'angle entre la première partie inclinée 121 des moyens flexibles 12 et la face opposée 6 de la biopuce a deux fonctions : permettre d'insérer la biopuce 2 10 verticalement pour la mettre en regard du contenant 8 sans casser lesdits moyens flexibles, et permettre l'élimination du surplus de colle comme pour la partie biseautée décrite ci-dessus par référence aux figures 3 et 4. Les moyens flexibles sont réalisés par exemple par 15 injection avec des polymères plastiques comme le polypropylène.

Sur la figure 6, le moyen flexible 12 est une griffe biseautée de section sensiblement triangulaire, la pointe de la griffe venant presser un chant de la biopuce. 20 La partie biseautée a les mêmes avantages que ceux décrits ci-dessus pour les moyens flexibles 12. La figure 7 montre une vue de la jonction contenant/biopuce, mettant en évidence la section triangulaire de cette griffe.

D'autres formes de moyens flexibles 12 existent.

25 La figure 8 montre une vue en perspective partielle de la fenêtre du contenant 13, dans laquelle une concavité 15, en forme de rainure, est présente dans l'encadrement de la fenêtre 81, pour permettre d'améliorer la fixation de la colle sur le contenant 8. La biopuce, 30 non représentée sur le dessin, est une biopuce carrée, et le dessin représente un côté de la fenêtre 81. Sur le dessin, cette rainure est présente sur la totalité de la 35 portion de fenêtre représentée, mais il est possible de n'avoir cette rainure que sur une partie du pourtour de ladite fenêtre. La forme biseautée de la fenêtre est représentée dans ce mode de réalisation, mais n'est pas

nécessaire car la rainure 15 peut éliminer l'excès de colle.

La figure 9 est une représentation schématique de la première étape du procédé de fixation selon un mode de 5 réalisation où le contenant 8 et la biopuce 2 en verre sont mis en place respectivement par les moyens de positionnement 180 et 18. Un cache 19 est situé entre le moyen de positionnement 18 et la biopuce 3.

Sur la figure 10, un distributeur de colle 20 muni 10 de son aiguille 21 délivre la quantité de colle sur la totalité du pourtour situé entre la fenêtre 81 du contenant 8 et la bande transversale 7 de la biopuce 2, et une prépolymérisation est effectuée par irradiation UV par l'anneau lumineux 17 situé en dessous de la biopuce.

15 La figure 11 représente la dernière étape du procédé de fixation, pendant laquelle la polymérisation est terminée par une irradiation UV par le dessus, à l'aide d'un autre anneau lumineux 17, muni lui aussi d'un cache 19 pour protéger la face active de la biopuce.

20

Exemple 1 : Attachement d'une biopuce sur un contenant par collage

Un banc d'essais a été réalisé permettant de déposer un joint de colle entre la biopuce 2 et le 25 contenant 8. Ce banc d'essais est représenté schématiquement sur la figure 12.

Une embase inférieure 43 est équipée d'un anneau lumineux 44, réglable manuellement en hauteur, placé autour du support 46 pour la biopuce 2. L'anneau lumineux 30 44 est protégé par un verre de quartz interchangeable, dans le cas où de la colle coulerait sur l'anneau pendant les essais. La biopuce 2 est maintenue par le vide sur son support 46, également réglable manuellement en hauteur. Cette embase est conçue pour recevoir également un élément 35 consommable ou à usage unique jouant le rôle du contenant 8, dont le positionnement se fait par deux goupilles 41 de

référence. Un cache 42 de chaleur interchangeable permet d'illuminer le joint de colle 5 et de protéger la biopuce 2 en fonction de son ouverture. Un bloc supérieur 48 a la forme d'un couvercle amovible. Il est doté d'un anneau 5 lumineux 49 qui permet l'illumination du joint de colle 5 depuis le dessus du contenant 8. L'anneau lumineux 49 est identique à celui 44 de l'embase 43. ~~Un doigt supérieur 47~~ permet de protéger la surface active de la biopuce, sans contact entre ce doigt et la biopuce 2. Ce doigt est 10 réglable manuellement en hauteur. L'élément 8 est réglable en x, y sur la surface 50, grâce aux goupilles 41 de référence. La lumière UV provient de deux sources lumineuses du type SUPERLITE SUV-DC-P de la société Lumatec, chacune d'une puissance de 200 W. Un dispenseur 15 de colle, comme celui décrit par référence à la figure 10, du type à pression interne, est monté selon l'axe z d'un robot AUTOPLACE 420 de la société Sysmelec (Neuchatel, Suisse), par l'intermédiaire d'une fixation permettant d'incliner l'aiguille. Le robot est piloté par une 20 commande AUTOPLACE de la société Sysmelec, et les paramètres du processus d'assemblage et de collage sont pilotés par un micro-ordinateur. L'aiguille pour pour distribuer la colle est une aiguille en Téflon®. Le dosage de la colle est assuré par le principe pression/temps, 25 c'est-à-dire que l'on applique une pression déterminée, pendant un temps déterminé.

L'élément 8 consommable est réalisé par usinage à partir de matériau plastique en polystyrène, avec une fenêtre 81 variable en taille. La fenêtre du contenant est 30 de section carrée, d'une dimension de 5,717mm ± 0,05 ou 5,577mm ± 0,05 ou 5,437mm ± 0,05.

La biopuce 2 a pour support un carré de verre 35 d'une dimension de 5,37mm ± 0,18 avec une épaisseur de 0,7mm.

4 colles, notamment à base d'acrylates, par exemple acrylates d'uréthane, ont été testées : les colles

Dymax 128M, Dymax 1-20280, Loctite 3104 et Loctite 3105. Les essais réalisés montrent qu'une valeur de 0,8 bar (8×10^4 Pa) comme pression pour le dosage de la colle, permet de bien maîtriser ce dosage. La position de l'aiguille utilisée est verticale, car cette position permet d'avoir une distance minimale entre la pointe de l'aiguille et l'interface biopuce/contenant. La quantité de colle utilisée pour les différentes essais est de quelques mm³ par joint de colle.

Dans un première série d'essais, la colle est prépolymérisée par dessous pendant 10 secondes, puis polymérisée par dessus pendant 20 secondes.

Dans une deuxième série d'essais, la colle est prépolymérisée pendant 5 secondes par dessous, puis polymérisée pendant 20 secondes par dessus.

Dans une troisième série d'essais, la colle est prépolymérisée par dessous pendant 10 secondes, et polymérisée par dessus pendant 2 minutes.

Tous les essais montrent par analyse au microscope que le joint 5 de colle a un très bon aspect visuel, c'est à dire que son contour autour de la biopuce est caractérisé par une géométrie très homogène et qu'il n'y a aucune colle ni sur la surface active de la biopuce, ni sur la face opposée.

Même avec le temps de polymérisation le plus court, qui correspond à la deuxième série d'essais, il est possible de transférer l'ensemble contenant/biopuce sans risque de déplacement de la biopuce.

Exemple 2 : Test de résistance mécanique et d'étanchéité de l'attachement de la biopuce sur le contenant par collage.

Un banc de test a été conçu pour valider les éléments consommables collés par une mesure de la résistance mécanique et de l'étanchéité. Dans ce banc de test, les éléments consommables sont coincés entre deux

plaques formant une cavité de part et d'autre de la biopuce 2. La mesure est effectuée sur le principe de la pression différentielle, ce qui assure une bonne fiabilité de mesure. La cavité de mesure est régulée en température.

5 La banc de test est représenté schématiquement sur la figure 13.

Apres avoir introduit un tampon (carbonate de sodium 25mM, pH 10, vendu par la société Radiometer Analytical Villeurbanne, France, sous la référence 10 S11M007) sur l'une des faces de la biopuce, l'essai consiste à exposer le dispositif à une pression de 900 mbars et à une température de 80°C durant des cycles de 30 minutes. L'absence de variation sur les deux manomètres 31 et 33 est un premier indicateur de la résistance et de 15 l'étanchéité du moyen de fixation 5. Le circuit gazeux comprend une vanne d'entrée 32 et une sortie 34. Un deuxième contrôle visuel peut être effectué en ouvrant le banc de test pour vérifier qu'il n'y a pas de liquide sur l'autre face de la biopuce.

20 La biopuce 2 a un support 9 ayant la forme d'un carré de verre d'une dimension de 5,37 mm \pm 0,18, avec une épaisseur de 0,7 mm.

25 La fenêtre du contenant est de section carrée d'une dimension de 5,717 mm \pm 0,05 ou 5,577mm \pm 0,05. Ce contenant est réalisé en polystyrène noir.

La colle utilisée est la colle de la société Dymax 1-20-280 ou de la colle Loctite 3104.

30 Les conditions choisies sont représentatives de conditions extrêmes pour des réactions entre ligands et analytes puisque, par exemple dans le domaine des immunoessais, la température de réaction est souvent voisines de 37°C. Dans le domaine des acides nucléiques, 35 la température peut varier entre la température ambiante et 95°C, mais les températures de 95°C sont des températures de dénaturation qui sont nécessaires pendant des temps courts, de l'ordre de quelques minutes. Les

réactions d'hybridation se produisent généralement entre 30 et 60°C.

Le tableau I ci-dessous résume les résultats obtenus.

5

Tableau I

Colle (5)	Fenêtre (81)	Nombre d'essais (répétabilité)	Contrôle visuel après 30 minutes	Temps pendant lequel la pression ne varie pas
Dymax 1-20-280	5,717 mm	4	Positif	>230 minutes
Dymax 1-20-280	5,577 mm	2	Positif	>230 minutes
Loctite 3104.	5,717 mm	2	Positif	>230 minutes
Loctite 3104.	5,577 mm	4	Positif	>230 minutes

Des essais indépendants sont réalisés dans chaque 10 cas de figure pour vérifier la reproductibilité des résultats.

Les essais réalisés avec un tampon à pH 6.0 (phosphate de potassium 100mM, pH6.0) conduisent à des résultats similaires en terme de résistance.

15 Les essais réalisés avec des températures de 60°C augmentent les temps de résistance.

Dans tous les cas, la résistance mécanique et la résistance à l'étanchéité sont supérieures à 230 minutes, ce qui indique que le moyen de fixation selon l'invention 20 est parfaitement compatible avec les temps de réaction communément utilisés dans des réactions entre ligands et analytes.

~~L'ensemble des essais réalisés démontre que le moyen de fixation selon l'invention est automatisable, tant du point de vue de la qualité du produit que des conditions de réalisation d'une machine automatique fiable.~~

REVENDICATIONS

1. Dispositif (1) d'analyse d'au moins un analyte, comprenant un contenant (8) et une biopuce (2) fixée au 5 contenant par un moyen de fixation (5), ladite biopuce comprenant un support (9), par exemple polyédrique, comportant une face active (3) comprenant une surface active (31), sur laquelle sont distribués et attachés une multiplicité de ligands (4) mis en jeu pour l'analyse, au 10 moins une face opposée (6) à la face active (3), et une bande transversale (7) périphérique reliant les faces active (3) et opposée (6), comportant par exemple plusieurs chants (71 à 74), caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) relie la bande transversale (7) et le 15 contenant (8), de part et d'autre de la face active, en découvrant pratiquement la totalité de la face active (3).

2. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1, caractérisé en ce que le moyen de fixation découvre 20 complètement la face active (3).

3. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1, caractérisé en ce que la surface active (31) se confond avec la surface de la face active (3).

25 4. Dispositif d'analyse, selon la revendication 1, caractérisé en ce que la surface active (31) comprend une zone périphérique (32) exempte de ligands (4), caractérisée en ce que le moyen de fixation (5) découvre 30 pratiquement la totalité de la surface active (31).

5. Dispositif d'analyse, selon la revendication 4, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) découvre 35 complètement la zone périphérique (32) de la face active (3).

6. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 ou 5, caractérisé en ce que le contenant (8) possède une fenêtre (81) ayant un profil transversal sensiblement identique à celui du support (9) de la biopuce (2), et au travers de laquelle ladite biopuce est fixée par le moyen de fixation (5).

7. Dispositif d'analyse, selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'interstice entre la bordure de la fenêtre (81) et la bande transversale (7) de la biopuce est compris entre 2 mm et 0,05 mm, avantageusement entre 0,5 mm et 0,05 mm et préférentiellement entre 0,2 mm et 0,1 mm.

15

8. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le moyen de fixation s'étend selon la totalité de la bande transversale (7) de la biopuce.

20

9. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) relie deux zones opposées à la bande transversale (7), au contenant (8).

25

10. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) est un adhésif.

30

11. Dispositif d'analyse, selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'adhésif comprend un composant polymérisable par rayonnement ultraviolet.

12. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le

support (9) est un parallélépipède dont les faces active (3) et opposée (6) sont chacune rectangulaires ou carrées.

13. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque
5 des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le
contenant (8) comprend un compartiment réactionnel (10)
pour mettre en contact un milieu liquide, soumis à
l'analyse, et la surface active (31) de la biopuce.

10 14. Dispositif d'analyse, selon la revendication
13, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) assure
l'étanchéité du compartiment réactionnel (10) par rapport
à l'extérieur.

15 15. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque
des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la
surface active (31) de la biopuce a une surface inférieure
à 100 mm², avantageusement inférieure à 65 mm² et
préférentiellement inférieure à 30 mm².

20 16. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque
des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que la
surface active (31) représente au moins 75 % de la surface
de la face active (3).

25 17. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque
des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que les
ligands sont des acides nucléiques.

30 18. Dispositif d'analyse, selon les revendications
1, 6 et 10, caractérisé en ce que la fenêtre (81) du
contenant (8) est munie d'un moyen permettant le stockage
~~d'un surplus d'adhésif sans débordement sur la zone~~
péphérique (32) de la biopuce (2).

19. Dispositif d'analyse, selon la revendication 18, caractérisé en ce que le moyen de stockage d'un surplus d'adhésif est constitué par une concavité présente sur tout ou partie du pourtour de la fenêtre (81) du 5 contenant (8), telle qu'une rainure ou un canal.

20. Dispositif d'analyse, selon l'une quelconque des revendications 2 à 19, caractérisé en ce que le moyen de fixation (5) comprend des moyens flexibles (12) au 10 niveau de la fenêtre (81) du contenant (8), et exercent une pression sur la bande transversale (7) de la biopuce (2) pour faciliter le positionnement et/ou le maintien en position de ladite biopuce.

15 21. Dispositif d'analyse, selon la revendication 20, caractérisé en ce que les moyens flexibles (12) sont constituées de deux parties solidaires entre elles, à savoir une partie intermédiaire inclinée par rapport à la face opposée (6) de la biopuce, et une partie terminale 20 sensiblement perpendiculaire à ladite face opposée, ladite partie terminale exerçant une pression sur la bande transversale (7) de la biopuce.

22. Dispositif d'analyse, selon la revendication 25 20, caractérisé en ce que les moyens flexibles (12) comprennent des griffes de section sensiblement triangulaire.

23. Procédé de fixation d'une biopuce à un 30 contenant pour réaliser un dispositif d'analyse selon l'une quelconque des revendications 1, 10 et 11, caractérisé en ce que l'on maintient la biopuce (2) en regard du contenant (8), que l'on répartit un joint d'adhésif liquide entre la bande transversale (7) de la 35 biopuce et le contenant (8), et que l'on polymérise l'adhésif (5) par rayonnement ultraviolet.

24. Procédé de fixation, selon la revendication 23, caractérisé en ce que l'on positionne la biopuce (2) par rapport au contenant (8), pour mettre en regard la 5 bande transversale (7) de la biopuce et l'encadrement de la fenêtre (81) du contenant (8).

25. Procédé de fixation, selon la revendication 24, caractérisé en ce que le maintien de la biopuce (2) 10 et/ou du contenant (8) sur le ou les moyens de positionnement est assuré par l'application d'une dépression.

26. Procédé de fixation, selon l'une quelconque 15 des revendications 23 à 25, caractérisé en ce qu'un rayonnement ultraviolet est appliqué au niveau du joint d'adhésif sur au moins une des faces du dispositif d'analyse.

20 27. Procédé de fixation, selon l'une quelconque des revendications 23 à 26, caractérisé en ce que l'on positionne un cache entre la biopuce et le rayonnement ultraviolet pour protéger les ligands dans la surface active (31).

1/4

FIG 1

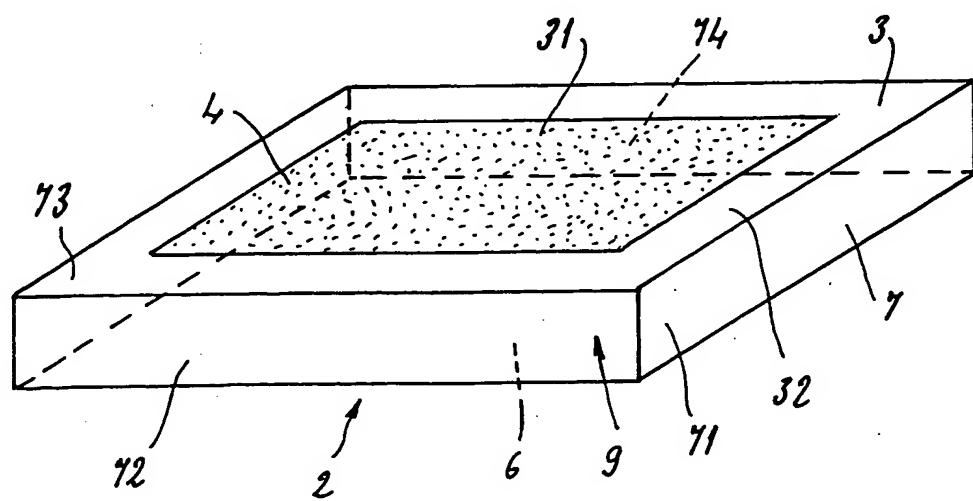


FIG 2

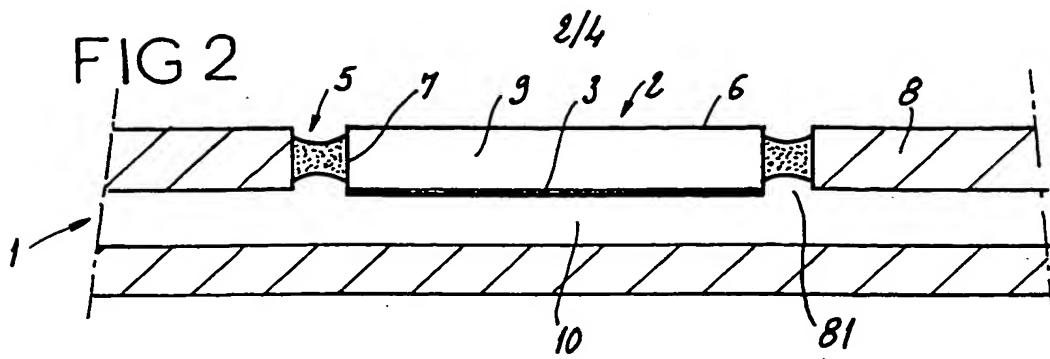


FIG 5

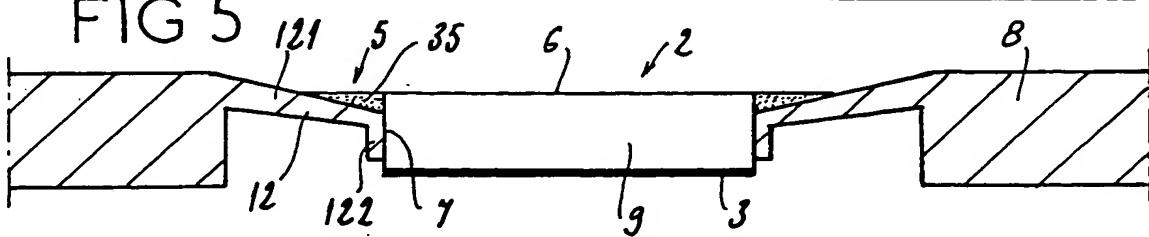


FIG 3

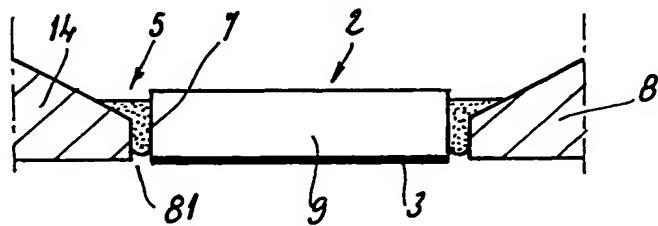


FIG 4

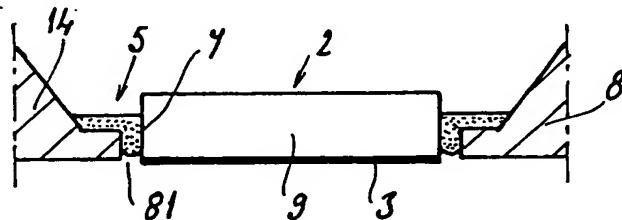


FIG 6

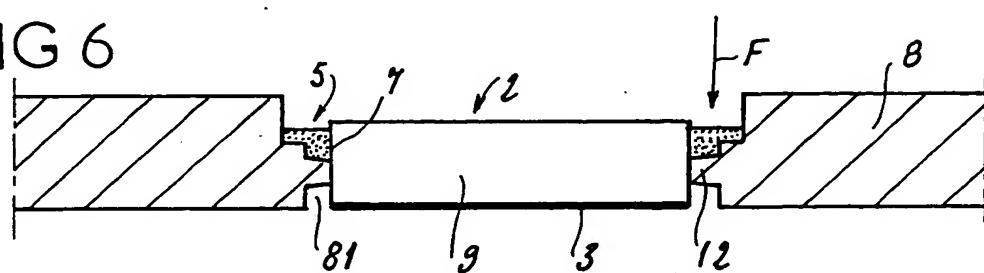


FIG 7

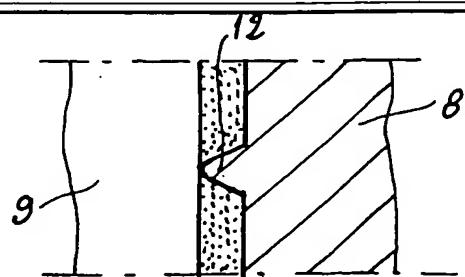


FIG8

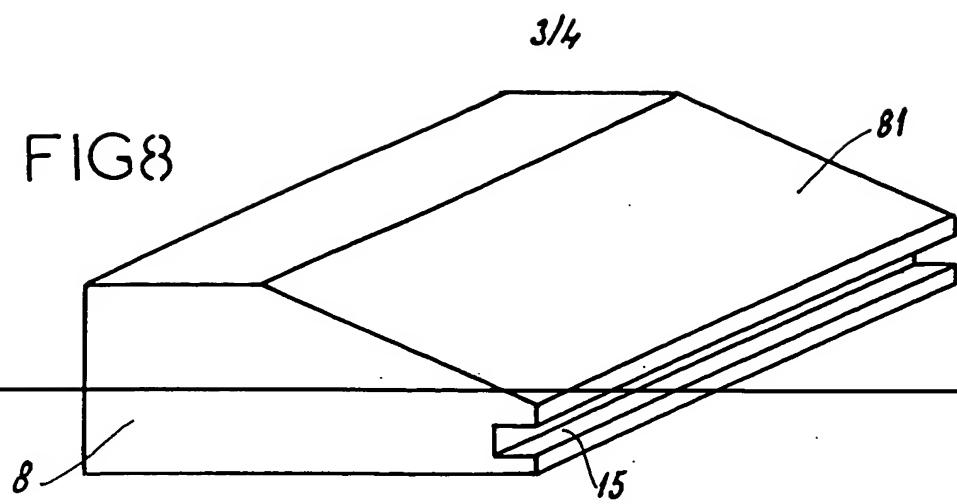


FIG9

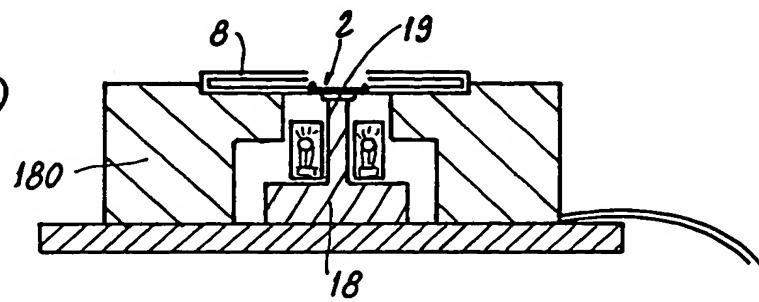


FIG10

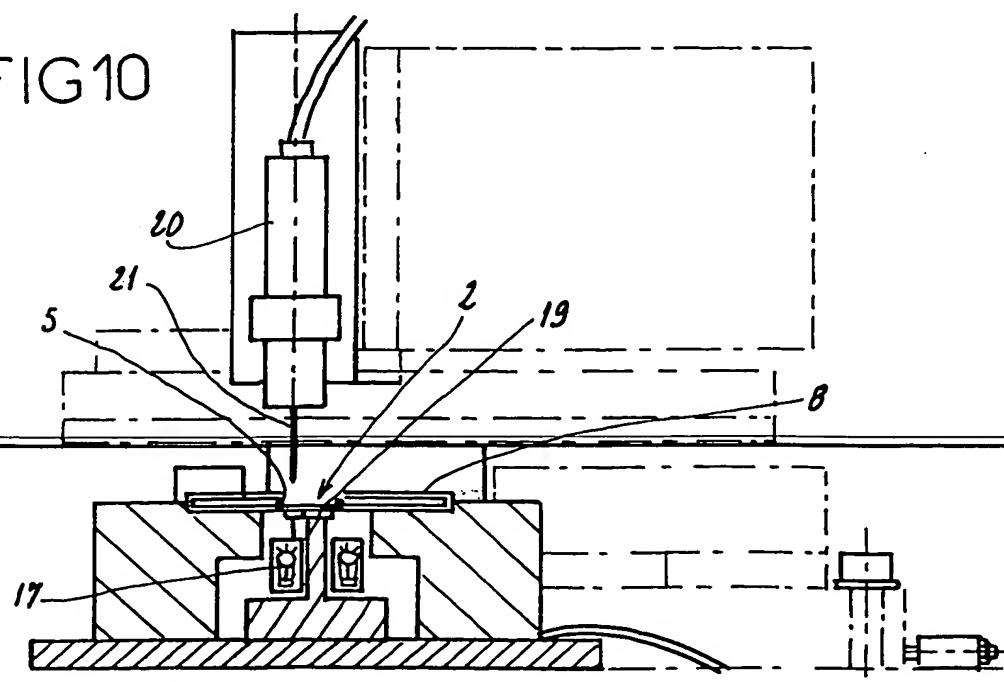


FIG 11

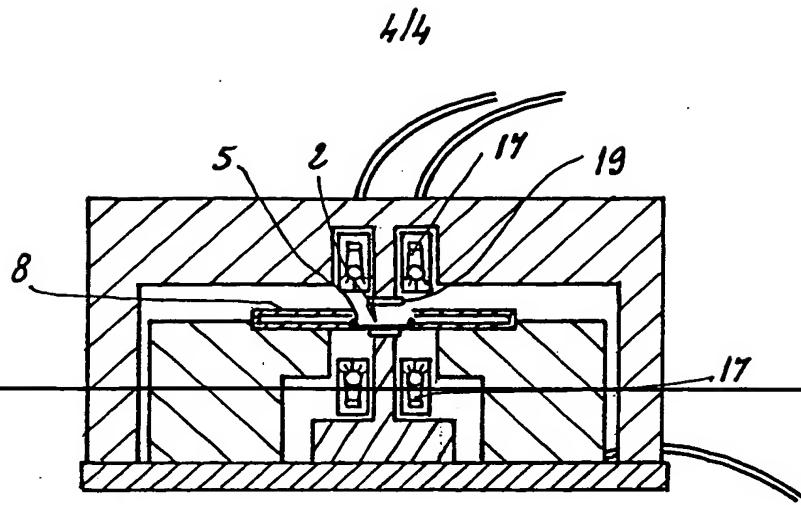


FIG 12

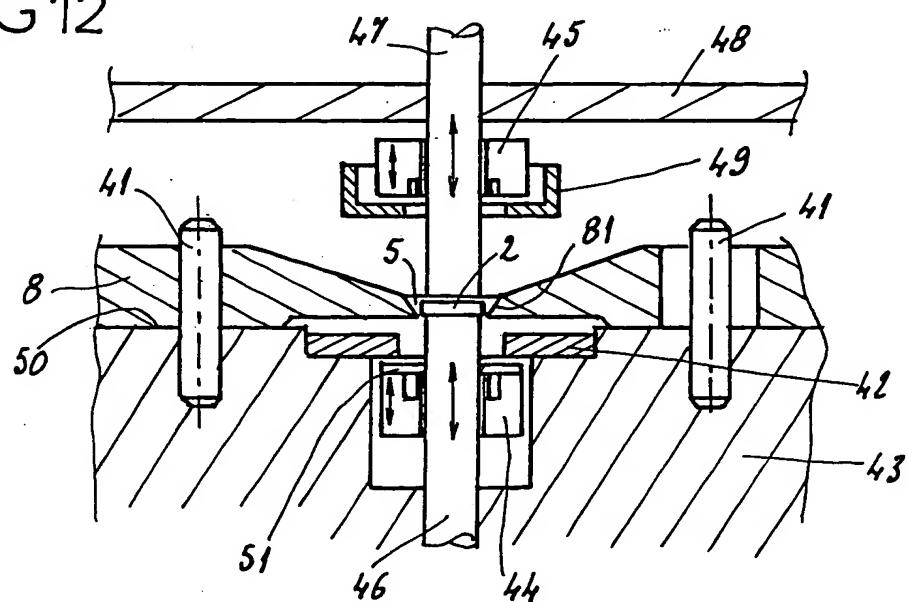
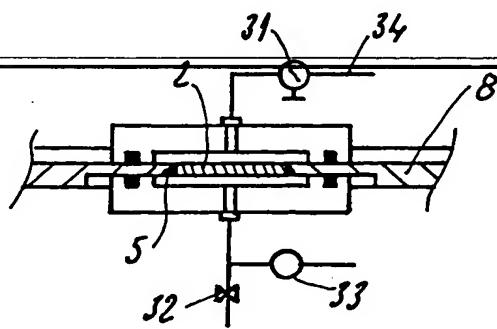


FIG 13



THIS PAGE BLANK (USPTO)